

Entzündung

Teil 18

Entzündung

Proliferative Entzündungen:

Granulomatöse Entzündung

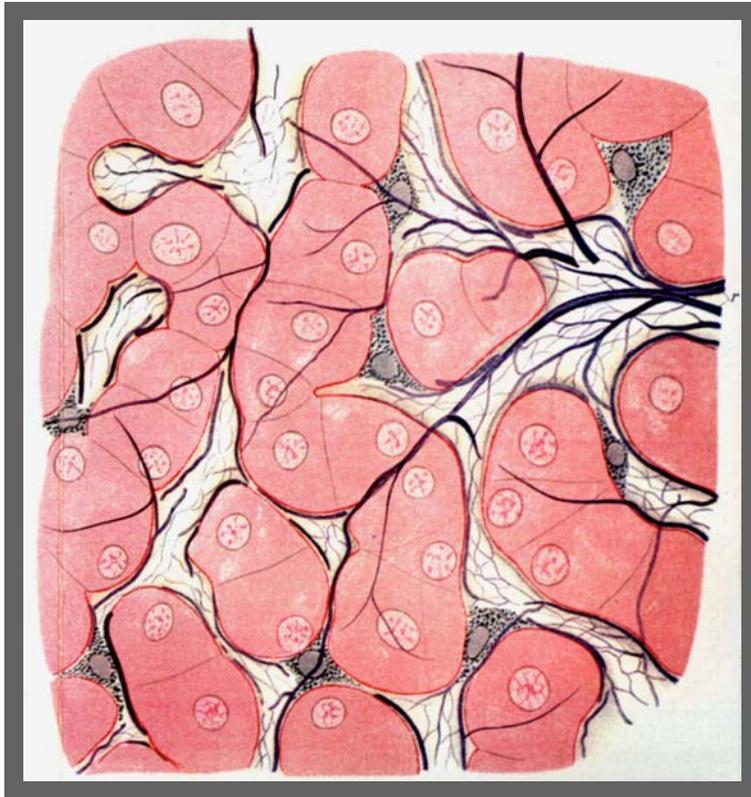
Unterschiede granulierende - granulomatöse Entzündung

	Granulierende Entzündung	Granulomatöse Entzündung
Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> - fortdauernder "mechanischer" Reiz, der eine Heilung nicht zuläßt: <ul style="list-style-type: none"> - dauernde mechanische Belastung - Abzeß / Fistel - chron. fibrinöse Entzündung - chron. Ulkus 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht phagozytierbares Material (Größe) - phagozytierbares aber nicht abbaubares Material - intrazellulär überlebende Erreger
Beteiligung des Immunsystems	- nicht erforderlich	- in den meisten Fällen beteiligt
Herkunft der Zellen	- lokales Bindegewebe	- überwiegend aus dem Blut eingewanderte Zellen
obligatorische Zellen	<ul style="list-style-type: none"> - Angioblasten > Endothelzellen - Fibroblasten + kollagene Fasern - neutrophile Granulozyten, Makrophagen 	<ul style="list-style-type: none"> - Makrophagen und ihre Abkömmlinge: <ul style="list-style-type: none"> - Epitheloidzellen - Langhanssche Riesenzellen - Fremdkörper-Riesenzellen - T-Lymphozyten - B-Lymphozyten > Plasmazellen
fakultative Zellen	- Lymphozyten, Plasmazellen	- neutrophile Granulozyten, Fibroblasten
räumliche Ausdehnung	- lokal	- evtl. multifokal bis generalisiert

Entzündung

Mononukleäres Phagozyten System (MPS)

Dendritische Zellen System (DCS)



aus: C. von Kupffer (1899):

Ueber die sogenannten Sternzellen der Säugethierleber.

Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte
Band 54, 254 - 288

Historie des MPS (1)

Retikuloendotheliales System (RES) (Aschoff, 1924)

- Zusammenfassung von Zellen in Gefäßen und Geweben
 - aufgrund ihrer intravitalen Phagozytosefähigkeit (nach intravenöser Gabe von partikulären Farbstoffen - z.B. Karmin)
 - unabhängig von der Herkunft der Zellen
- > d.h. Zusammenfassung nur nach Funktion

Historie des MPS (2)

ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN ERICH MEYER A. SCHITTENHELM
BERLIN GÖTTINGEN KIEL

SECHSUNDZWANZIGSTER BAND

MIT 140 ABBILDUNGEN IM TEXT
UND 5 TAFELN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

I. Das reticulo-endotheliale System.

Von

L. Aschoff-Freiburg i. B.

Inhalt.

	Seite
Literatur	2
Vorwort	29
I. Morphologie des reticulo-endothelialen Systems	30
1. Kurze historische Darstellung. Die Arbeiten von Ranvier, Marchand, Dominici, Renault, Maximow	30
2. Das reticulo-endotheliale System im Lichte der vitalen Färbung (Ribbert, Goldmann, Evans, Schulemann, Tschaschin, Kiyono)	33
3. Einteilung des reticulo-endothelialen Systems. Berechtigung der Zusammenfassung zu Gruppen. Übergänge der einzelnen Zellarten und Zellgruppen ineinander. Die nicht zum reticulo-endothelialen System gehörenden epithelialen Speicherungszellen	37
4. Vergleichende Histologie des reticulo-endothelialen Systems im Tierreich. Übersichtstabelle des reticulo-endothelialen Systems	42
II. Physiologie des reticulo-endothelialen Systems.	46
1. Übertritt der Reticuloendothelien in das Blut. Mallorys Endothelialeukocyten. Die Frage der histiocytären Monocyten	46
2. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zur sonstigen, insbesondere zur pathologischen Blutbildung. Die Histiomonocytosen. Die erythropoetischen Reizerscheinungen am reticulo-endothelialen System unter dem Einfluß chemischer Substanzen	49
3. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zur Blutzerstörung. Der physiologische Blutabbau. Der pathologische Blutabbau. Der hämolytische Ikterus	55
4. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zum Stoffwechsel. Exstirpationsversuche der Milz. Eisenstoffwechsel. Fettstoffwechsel	64
5. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zu den Fermenten. Verdauungsfermente. Gerinnungsfermente	76
III. Pathologie des reticulo-endothelialen Systems	77
1. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zu den Immunkörpern, Hämolsynen, Agglutininen usw.	77
2. Die Beziehungen zur akuten und rezidivierenden bakteriellen Infektion	81
3. Die Beziehungen zur spezifischen Infektion	84
4. Das Granulationsgewebe und seine Zellarten. Die Übergänge der einzelnen Zellarten ineinander. Die allergische Reaktion. Schlußbetrachtungen über die defensiven Reaktionsprozesse. Entzündungsbegriff	87
5. Die systemartigen entzündlichen Wucherungen des reticulo-endothelialen Systems	97
6. Die echten Geschwülste des reticulo-endothelialen Systems	99

Historie des MPS (2)

ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN ERICH MEYER A. SCHITTENHELM
BERLIN GÖTTINGEN KIEL

SECHSUNDZWANZIGSTER BAND

MIT 140 ABBILDUNGEN IM TEXT
UND 5 TAFELN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

I. Das reticulo-endotheliale System.

Von

L. Aschoff-Freiburg i. B.

Inhalt.

	Seite
Literatur	2
Vorwort	29
I. Morphologie des reticulo-endothelialen Systems	30
1. Kurze historische Darstellung. Die Arbeiten von Ranvier, Marchand, Dominici, Renaut, Maximow	30
2. Das reticulo-endotheliale System im Lichte der vitalen Färbung (Ribbert, Goldmann, Evans, Schulemann, Tschaschin, Kiyono)	33
3. Einteilung des reticulo-endothelialen Systems. Berechtigung der Zusammenfassung zu Gruppen. Übergänge der einzelnen Zellarten und Zellgruppen ineinander. Die nicht zum reticulo-endothelialen System gehörenden epithelialen Speicherungszellen	37
4. Vergleichende Histologie des reticulo-endothelialen Systems im Tierreich. Übersichtstabelle des reticulo-endothelialen Systems	42
II. Physiologie des reticulo-endothelialen Systems.	46
1. Übertritt der Reticuloendothelien in das Blut. Mallorys Endothelialeukocyten. Die Frage der histiocytären Monocyten	46
2. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zur sonstigen, insbesondere zur pathologischen Blutbildung. Die Histiomonocytosen. Die erythropoetischen Reizerscheinungen am reticulo-endothelialen System unter dem Einfluß chemischer Substanzen	49
3. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zur Blutzerstörung. Der physiologische Blutabbau. Der pathologische Blutabbau. Der hämolytische Ikterus	55
4. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zum Stoffwechsel. Exstirpationsversuche der Milz. Eisenstoffwechsel. Fettstoffwechsel	64
5. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zu den Fermenten. Verdauungsfermente. Gerinnungsfermente	76
III. Pathologie des reticulo-endothelialen Systems	77
1. Die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zu den Immunkörpern, Hämolsinen, Agglutininen usw.	77
2. Die Beziehungen zur akuten und rezidivierenden bakteriellen Infektion	81
3. Die Beziehungen zur spezifischen Infektion	84
4. Das Granulationsgewebe und seine Zellarten. Die Übergänge der einzelnen Zellarten ineinander. Die allergische Reaktion. Schlußbetrachtungen über die defensiven Reaktionsprozesse. Entzündungsbegriff	87
5. Die systemartigen entzündlichen Wucherungen des reticulo-endothelialen Systems	97
6. Die echten Geschwülste des reticulo-endothelialen Systems	99

Historie des MPS (3)

3. Einteilung des reticulo-endothelialen Systems.

Auf Grund des vorliegenden Materials läßt sich folgendes Ergebnis feststellen:

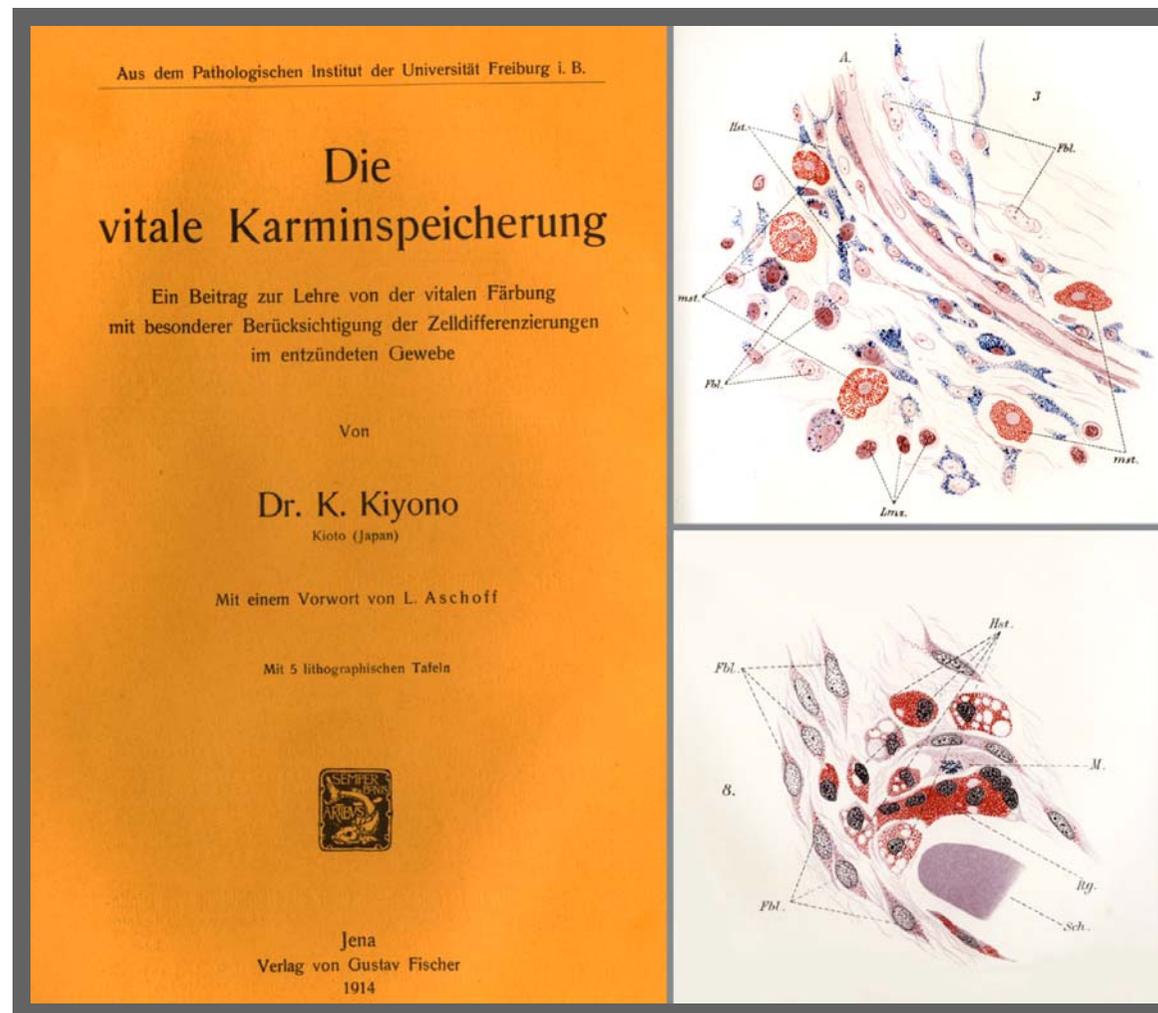
Die intravitale Färbung mit Lithio carmin, Pyrrolblau, Trypanblau usw. läßt an bestimmten Zellen der Bindegewebsreihe eine Körnelung auftreten, durch welche sich dieselben ohne weiteres von den meisten Parenchymzellen, von den gewöhnlichen Blutzellen sowohl der myeloischen wie der lymphatischen Reihe, von den Lymphocyten der Lymphknoten, von den Plasmazellen und Mastzellen unterscheiden lassen. Diese Körnelung ist verschieden grob und verschieden stark. Nach der Feinheit und der Dichte der Körner geordnet läßt sich eine aufsteigende Reihe farbstoffspeichernder mesenchymaler Elemente darstellen:

1. Die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße; sie speichern nur bei besonders hochgetriebener Färbung und nur in Gestalt allerfeinster Körnchen.
2. Die Fibrocyten oder die gewöhnlichen Bindegewebszellen; sie speichern bei genügend starker Färbung in wechselnder Stärke, aber auch ziemlich feinkörnig, sind jedoch leichter zu färben, als die Endothelien.
3. Die Reticulumzellen der Milzpulpa, der Rindenknötchen und der Markstränge der Lymphknoten und schließlich des sonstigen lymphatischen Gewebes. Sie speichern relativ leicht und stärker wie die Bindegewebszellen, bleiben aber an Schnelligkeit und Stärke der Speicherung noch deutlich gegenüber den folgenden Gruppen zurück.
4. Die Reticuloendothelien der Lymphsinus der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Capillaren der Leberläppchen (Kupffersche Sternzellen), der Capillaren des Knochenmarks, der Nebennierenrinde, der Hypophyse.
5. Die Histiocyten, wie wir die beweglichen Bewohner des Bindegewebes, die Clasmatocyten Ranviers usw. im Gegensatz zu den Bildnern des Bindegewebes (den Fibroblasten bzw. Fibrocyten)¹⁾ bezeichnet haben. Sie speichern fast ebenso leicht wie die Gruppe 4, zumal wenn sie sich in einem besonderen Tätigkeitszustand befinden.
6. Die Splenocyten und farbstoffspeichernden Monocyten (Endothelioleukocyten, Bluthistiocyten), welche von den Histiocyten (Gruppe 5) und den Reticuloendothelien (Gruppe 4) ihren Ursprung nehmen.

Reticulo-endotheliales System im weiteren Sinne
Reticulo-endotheliales System im engeren Sinne

Historie des MPS (4)

Retikuloendotheliales System (RES)

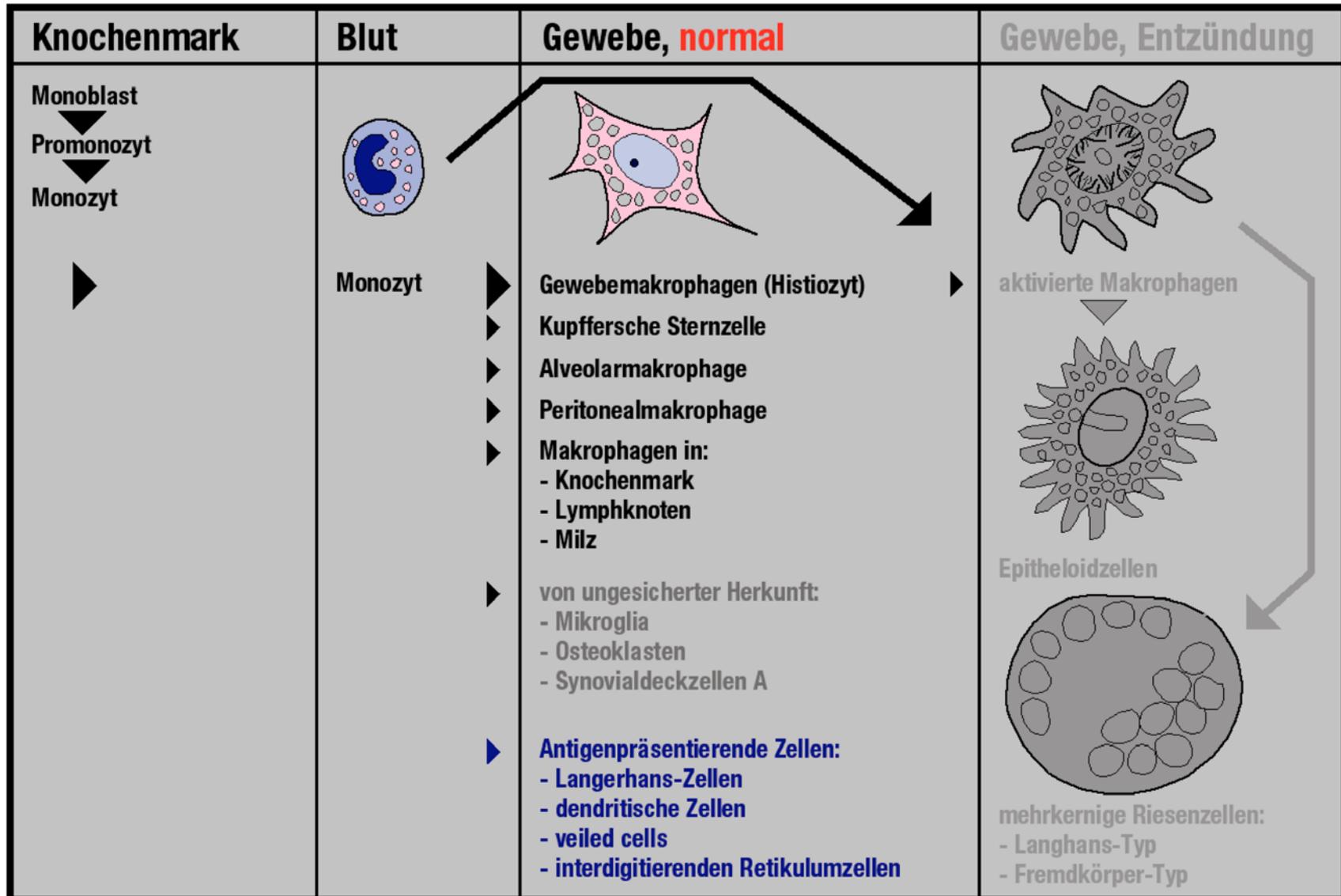


Historie des MPS (5)

Mononukleäres Phagozyten System (van Furth et al. 1972)

- auf der Basis einer WHO-Arbeitsgruppe
- zahlreiche verschiedene Kriterien (Morphologie, Enzymausstattung, Oberflächenrezeptoren, Phagozytose, Zellkultur)
- Zusammenfassung nach der Herkunft der Zellen aus dem Knochenmark
- **entscheidend:** die Zellen des MPS sollen auch unter **Normalbedingungen (steady state)** aus dem Knochenmark stammen, der physiologische Zellersatz erfolgt also nicht durch lokale Zellteilung (z.B. Kupffer-Zellen in der Leber)
- bislang ist dieses nicht für alle Zellen des MPS sicher bewiesen

MPS - DCS



Historie des MPS (6)

Dendritische Zellen System (DCS)

es gibt verschiedene Populationen von DC, eine Art hat

- gemeinsame Vorläuferzellen mit den MPS-Zellen
- Zellen „ruhen“ in Schleimhäuten und im interstitiellen Bindegewebe (**Langerhans Zellen, dendritische Zellen**)
- lösen sich bei Antigenkontakt aus dem Zellverband
- gelangen über afferente Lymphgefäße als sog. „**veiled cells**“ in die regionären Lymphknoten
- siedeln sich im Parakortex (T-Zellareal) als sog. **interdigitierende Retikulumzellen** an
- präsentieren hier das „mitgebrachte“ Antigen und lösen so eine Immunantwort aus

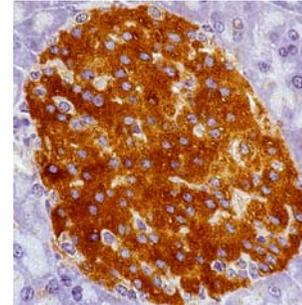
Entzündung

zur Nomenklatur:

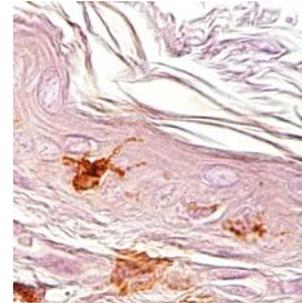
Langerhans, Paul

Pathologe, Freiburg (1847 - 1888)

L. Inseln im Pankreas



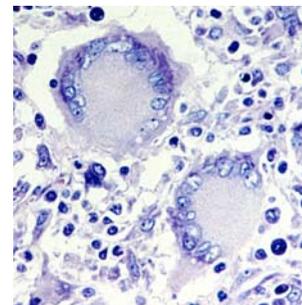
L. Zellen in der Haut
Teil des dendritischen Zellsystems



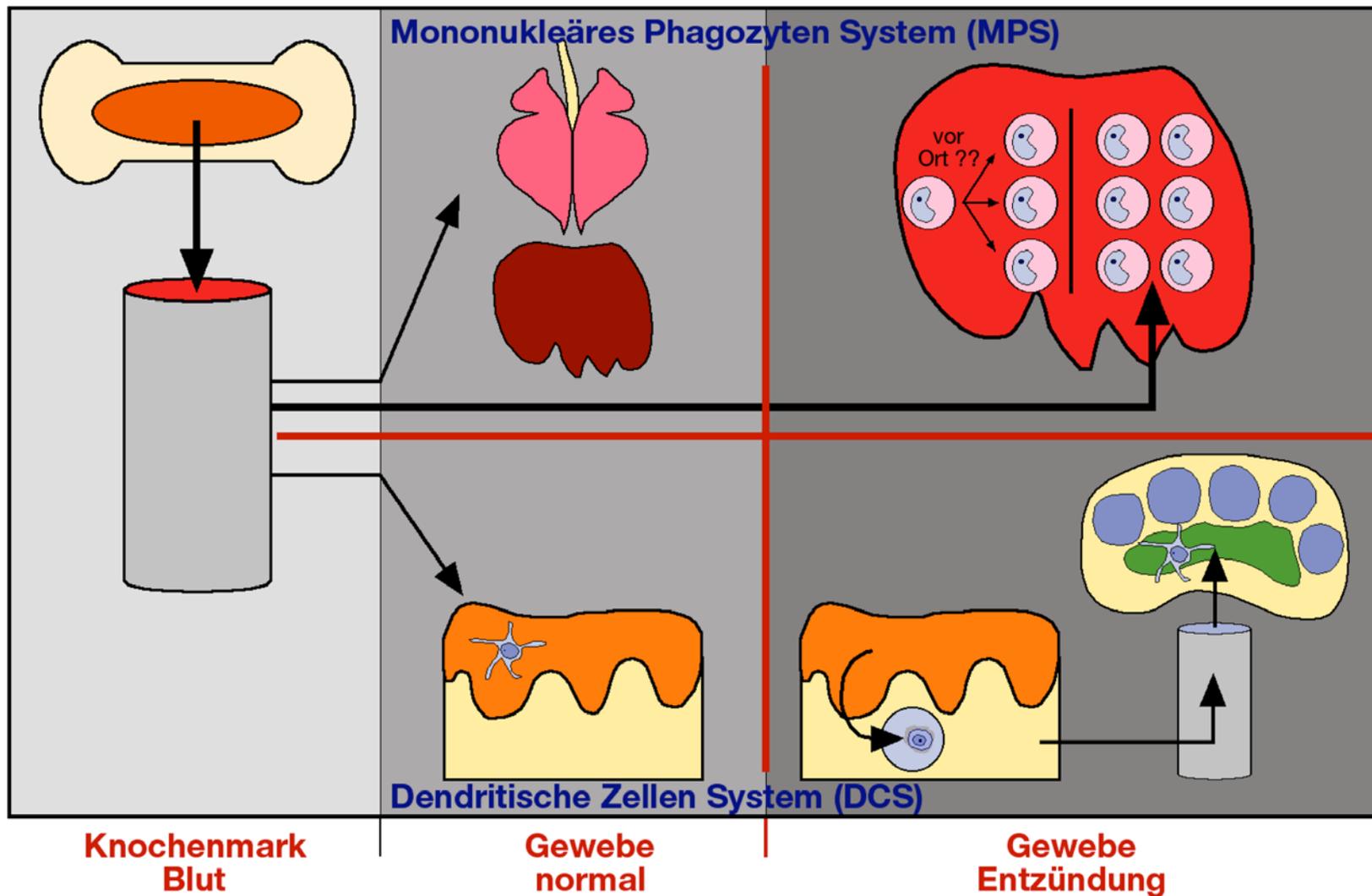
Langhans, Theodor

Pathologe, Bern (1839 - 1915)

L. Riesenzellen
bei der Tuberkulose



MPS - DCS - Normalbedingung - Entzündung

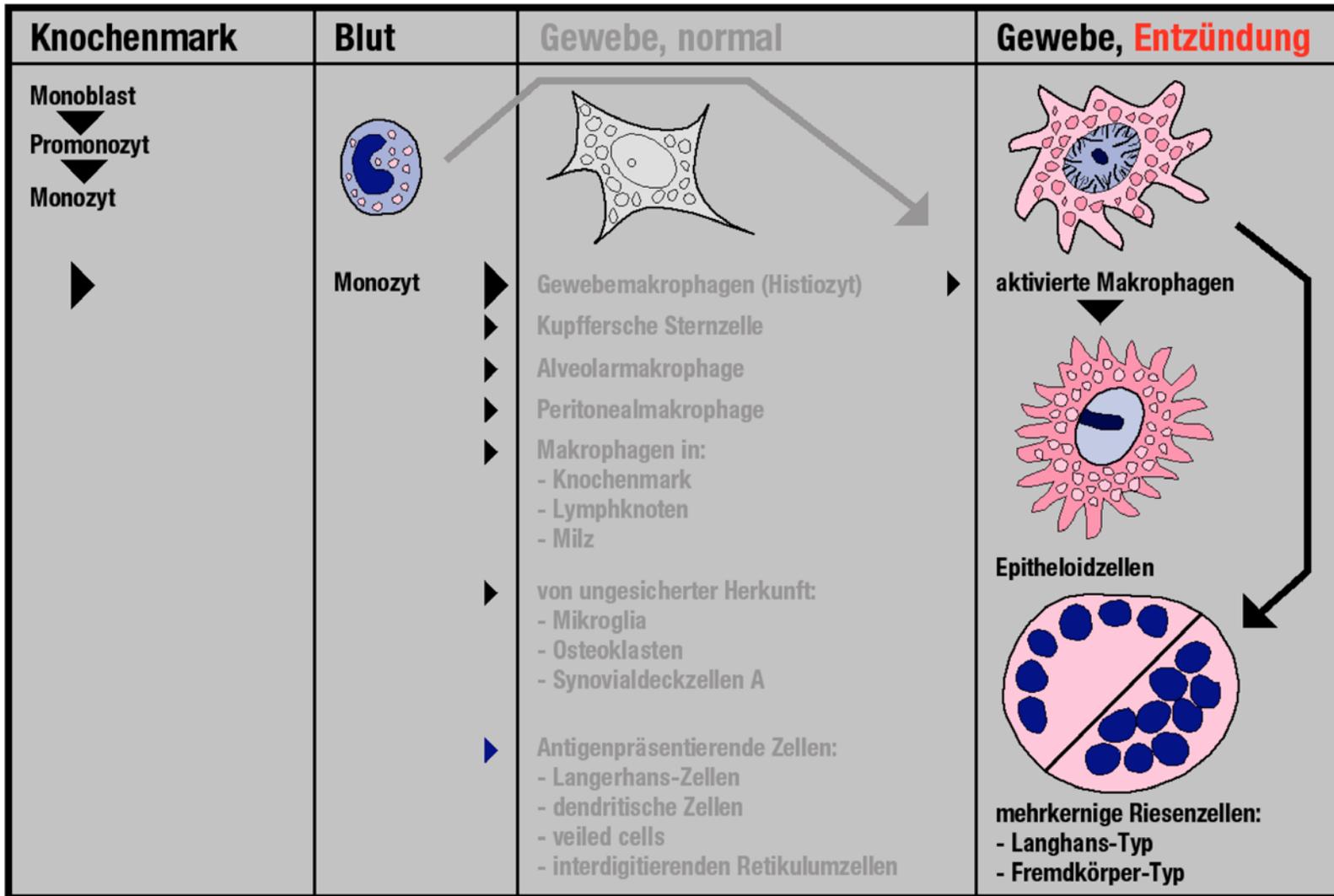


MPS - Entzündung - Zellformen (1)

Monozyt:

Vorkommen:	im Blut
Durchmesser:	8 - 12 μm
Zellkern:	bohnenförmig, dicht
Zytoplasma LM:	unauffällig
Zytoplasma EM:	zwei Typen von Granula (siehe PMN)

MPS - Entzündung - Zellformen (2)



MPS - Entzündung - Zellformen (3)

Makrophage, aktiviert:

Vorkommen:	im Gewebe (ab Austritt aus Gefäß !)
Durchmesser:	10 - 25 µm
Zellkern:	rund, hell, deutlicher Nukleolus
Zytoplasma LM:	häufig vakuolisiert, evtl. Speicherung von aufgenommenen Substanzen
Zytoplasma EM:	Nachweis der aufgenommenen Substanzen

MPS - Entzündung - Zellformen (4)

Epitheloidzelle:

Vorkommen:	im Gewebe
Durchmesser:	20 - 40 µm
Zellkern:	groß, rund bis oval, sehr großer Nukleolus
Zytoplasma LM:	umfangreich, eosinophil (wie Leberzelle)
Zytoplasma EM:	zahlreiche Vesikel, Phagozytose fraglich
Anmerkung:	Zelle v.a. im Gewebe charakterisiert, nicht in vitro

Achtung: im Englischen epithelioid

MPS - Entzündung - Zellformen (3)

Riesenzelle, mehrkernige:

Vorkommen: im Gewebe

Durchmesser: 100 µm und größer

Zellkern: klein (inaktiv?)

je nach Anzahl werden unterschieden

Langhans-Zelle: 2 - 10 Kerne (Jugendform)

Fremdkörper-R.zelle: > 30 Kerne (ältere Zelle)

Zytoplasma LM: umfangreich, eosinophil, meist keine Phagozytose

Anmerkung: Mehrkernigkeit durch Zellfusion nicht Endomitose

Makrophagen, Funktion (1)

- Makrophagen haben sehr zahlreiche und unterschiedliche Funktionen
- Art und Umfang hängen von der Art der Stimulation ab (wichtigste regulierende Zelle sind T-Lymphozyten)
 - Phagozytose
 - Sekretion
 - Immunabwehr
 - afferent: als Antigen-präsentierende Zelle leistungsfähiger sind dendr. Zelle
 - efferent: zytotoxische Effektorzelle

Makrophagen, Funktion (2)

Synthese-Produkte (eine Auswahl !)

Enzyme lysosomale saure Hydrolasen <ul style="list-style-type: none">- Proteasen- Ribonukleasen- Phosphatasen- Glykosidasen- Sulphatasen neutrale Proteasen <ul style="list-style-type: none">- Kollagenase- Elastase- Myelinase- Angiotensin-Konvertase- Plasminogen-Aktivator- Perforine Lipasen <ul style="list-style-type: none">- Lipoprotein Lipase- Phospholipase A2 Enzym- /Zytokin-Inhibitoren <ul style="list-style-type: none">- Protease-Inhibitoren- α_2-Makroglobulin- α_1-Antitrypsin-Inhibitor,- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor- Kollagenase-Inhibitor- Phospholipase Inhibitor- IL-1 Inhibitor Komplement-Komponente Klassischer Weg <ul style="list-style-type: none">- C1, C4, C2, C3, C5 Alternativer Weg <ul style="list-style-type: none">- Faktor B, Faktor D, Properdin Inhibitoren <ul style="list-style-type: none">- C3b-Inaktivator	Sauerstoff-Radikal <ul style="list-style-type: none">- Wasserstoffperoxid- Hydroxyl-Radikal Arachidonsäure-Derivate Zyklo-Oxygenase-Produkte <ul style="list-style-type: none">- PGE2, Prostazyklin, Thromboxane Lipo-Oxygenase-Produkte <ul style="list-style-type: none">- Hydroxyecosatetraen-Säure- Leukotriene- Plättchen-aktivierender Gerinnungsfaktoren <ul style="list-style-type: none">- Faktoren II, VII, IX, X, XIII- Prothrombin Aktivator Zytokine <ul style="list-style-type: none">- IL-1, IL-6, IL-8- TNF α- IFN γ, IFN β- Platelet-derived growth factor- Transforming growth factor α- GM-CSF, M-CSF- Erythropoietin Sonstiges <ul style="list-style-type: none">- Thrombospondin- Fibronektin- Lipocortin- Transcobalamin- Transferrin- Haptoglobin- Glutathion- Apolipoprotein E- Neopterin
---	--

Makrophagen, Funktion (3)

Rezeptoren

(eine Auswahl !)

Fc-Rezeptoren

- IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgA, IgE

Komplement-Rezeptoren

- C3b, C3bi, C5a, C1q

Zytokin-Rezeptoren

- MIF, MAF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4,
- IFN α , IFN β , IFN γ

Rezeptoren für

- Histamin (H₁, H₂), Serotonin
- 1,25 Dihydroxycholecalciferol
- N-formyl-peptide
- Enkephaline, Endorphine
- Substanz P
- Vasopressin

Hormon-Rezeptoren

- Insulin
- Glukokortikoide
- Angiotensin

Gerinnungsfaktor-Rezeptoren

- Fibrinogen / Fibrin
- Faktor VII
- α_1 -Antithrombin
- Heparin

Rezeptoren für

- Fibrinonektin
- Laminin

Rezeptoren für

- α_2 -Makroglobulin-Protease-Komplex

Rezeptoren für

- Transferrin, Laktoferrin

Lipoprotein-Rezeptoren für

- low density lipoproteins
- PGE₂, LTB₄, LTC₄, LTD₄

Lektin-Rezeptoren

- Mannose-, Galaktose-, Fukose-Reste

Epitheloid- und Riesenzellen, Funktion (1)

- die genau Funktion ist bis heute nicht genau bekannt
- Epitheloidzellen möglicherweise vor allem Synthese von Mediatoren
- Riesenzellen phagozytieren und töten nicht proportional ihrer großen Anzahl von Zellkernen ab

MPS, Zellkinetik

- bei vermehrtem Bedarf müssen die Zellen im Knochenmark neu gebildet werden, kein Speicher wie bei PMN
- Transitzeit im Blut etwa 24 h
- Aufenthalt im Gewebe (Tage bis Monate)
- unter Normalbedingungen gelangen von den Monozyten in die

Organe

Leber	60 - 70 %	Leber ist das "größte" MPS-Organ!!
Milz	20 %	
Lunge	10 %	
Peritonealhöhle	6 %	